

Quality management after curative surgery in colorectal cancer patients

Citation for published version (APA):

Ramphal, W. (2020). *Quality management after curative surgery in colorectal cancer patients*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Trichis Publishing. <https://doi.org/10.26481/dis.20201016wr>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201016wr](https://doi.org/10.26481/dis.20201016wr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

This thesis addressed clinical situations during follow-up in patients with an uncomplicated diverticulitis and patient who had undergone curative surgery for colorectal cancer. In the first part we determined the necessity of endoscopic follow up by means of colonoscopy in patients who were treated conservatively for uncomplicated diverticulitis to rule out a malignant neoplasm of the large intestines. In the second part we investigated several clinical results after curative surgery for colorectal cancer in order to optimize and improve quality management during follow-up in these patients.

In **Chapter 2** we determined the risk of colorectal cancer after an episode of acute uncomplicated diverticulitis in conservatively treated patients with or without antibiotics. This was investigated in a group of 645 patients who had undergone colonoscopy during follow-up. The outcome of the presence of colorectal cancer found by colonoscopy was analysed according to patients' presentation of alarm symptoms (rectal blood loss, unintentional weight loss and/or persistent abdominal pain) for colorectal cancer. Alarm symptoms were present in 205 patients. A total of 9 patients were diagnosed with colorectal cancer (4.4%) versus 1 patient (0.2%, $P=0.0002$) in the group without alarm symptoms. Concluding, this study confirms that routine colonoscopy is not indicated after acute diverticulitis which has been treated conservatively. Only in case of alarm symptoms a colonoscopy is obligated.

A subsequent study, based on the same cohort is provided in **Chapter 3**. In this observational study we investigated the tumour characteristics of patients diagnosed with colorectal cancer after been treated for an episode of acute uncomplicated diverticulitis. As stated in chapter 2, a total of 10 patients were diagnosed with colorectal cancer after a conservatively treated episode of acute uncomplicated diverticulitis of whom 9 with alarm symptoms. One patient was diagnosed with stage I disease, 4 patients had stage II disease and 5 patients had stage III disease. In 9 of 10 patients, the tumour was found in the left colon (sigmoid) compared to 1 tumour in the hepatic flexure. Also this study strongly suggests that even though colorectal cancer is rare after uncomplicated diverticulitis, in cases of alarm symptoms, a subsequent colonoscopy needs to be performed. If a concomitant colorectal cancer is found, it is often advanced with a higher TNM stage and poor prognosis.

In **Chapter 4** we assessed the long-term survival of patients with acute obstructive colorectal cancer causing an ileus compared to patients without obstructive colorectal cancer. Ileus occurred in 178 patients (14.4%). The 5-year survival for patients with an ileus was 32% and without 60% ($P<0.01$). No significant difference was found in patients with synchronous metastases. Survival at 5 years in this subgroup was 10 and 12% for patients with and without an ileus, respectively ($P=0.705$). Patients with

obstructive colorectal cancer have a reduced short-term overall survival. Also, long-term overall survival is impaired in patients who present with acute obstructive CRC compared to patients without obstruction.

The optimal interval of surveillance colonoscopy after curative surgery for colorectal cancer was investigated in **Chapter 5**. In our cohort, 1644 of 2420 patients after curative surgery for colorectal cancer underwent at least one postoperative colonoscopy (67.9%). In 1087 patients, colonoscopy was performed in the first 18 months after surgery, which detected 34 (3.1%) instances of metachronous colorectal tumours or anastomotic recurrence. We concluded that patients with a history of colorectal cancer have an increased risk for a second colorectal tumour. Therefore, we recommend a colonoscopic surveillance programme with the first colonoscopy performed one year after curative surgery, which is in accordance with national guidelines

In **Chapter 6** we determined the value of elevated pre- and postoperative serum carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor for locoregional and distant recurrence in patients who underwent curative surgery for colorectal cancer. A total of 2093 patients with CEA level measurements were included. We did not find a significant association between an elevated preoperative serum CEA and locoregional recurrence (adjusted HR=1.29 (95% CI 0.91, 1.84; $P=0.26$)). However, we did find a significant association between an elevated preoperative serum CEA and systemic recurrence (adjusted HR=1.58 (95% CI 1.25, 2.00; $P<0.01$)). Moreover, the five-year disease free survival was lower in patients with elevated preoperative serum CEA levels ($P<0.01$). In conclusion, the preoperative serum CEA level is an independent prognostic factor for systemic metastasis after curative surgery for colorectal cancer in patients with stage I–III disease.

Chapter 7 determined the impact of anastomotic leakage on local recurrence and distant recurrence rates, disease-free survival and overall mortality in 1984 patients who underwent curative surgery for colorectal cancer. The overall incidence of anastomotic leakage was 7.5%. In 41 (2.1%) patients local recurrence was diagnosed, associated with anastomotic leakage [adjusted HR=2.25 (95% CI: 1.14–5.29; $P=0.03$)]. Distant recurrence developed in 291(14.8%) patients with no association with anastomotic leakage (adjusted HR=1.30 (95% CI: 0.85–1.97) $P=0.23$). Moreover, five year disease-free survival was significantly decreased in patients with anastomotic leakage, (log rank test $P<0.01$). In conclusion, anastomotic leakage was significantly associated with increased rates of local recurrence, impaired disease free-survival and overall mortality. Associations of anastomotic leakage with distant recurrence was not found.

The usage of intraoperative fluorescence angiography with indocyanine green in combination with near infrared light was investigated in **Chapter 8**. We determined whether the assessment of bowel perfusion during robot assisted laparoscopic rectal cancer surgery affected the rates of anastomotic leakage and diverting ileostomies in rectal cancer patients. A total of 278 patients were included for analysis, of whom 168 (60.4%) underwent surgery with intraoperative usage of ICG-NIR. No significant difference was found in the number of anastomotic leakages in the ICG-NIR group compared to the control group (7.1% vs. 4.5%, $P=0.38$). However, a significant difference was found in the number of diverting ileostomies (32.1% vs. 67.2% $P<0.01$). The number of diverting ileostomies was significant lower in patients with rectal cancer who received neoadjuvant chemo radiation or 5 x 5 Gy radiation in the fluorescence group ($P=0.03$ and $P<0.001$). Fluorescence angiography with ICG-NIR during robot-assisted surgery in patients with rectal cancer did not lower the rate of anastomotic leakages. However, we did find a significant lower number of diverting ileostomies in patients in the fluorescence group. ICG-NIR is an innovative technique in RAL rectal surgery and has the potential to become a tool in intraoperative decision making.

Samenvatting

Dit proefschrift heeft aspecten belicht met betrekking tot de endoscopische follow-up in patiënten met een acute ongecompliceerde diverticulitis en patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan voor het colorectaal carcinoom. In de eerste sectie wordt de noodzaak onderzocht van endoscopische controle bij patiënten die conservatief zijn behandeld voor een ongecompliceerde diverticulitis, dit om een colorectale maligniteit uit te sluiten. In de tweede sectie worden verschillende klinische vraagstukken onderzocht die betrekking hebben tot patiënten die een curatieve operatie hebben ondergaan voor het colorectaal carcinoom. Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de follow-up voor patiënten met het colorectaal carcinoom, om uiteindelijk kwaliteitsmanagement in deze patiëntengroep te verbeteren en te optimaliseren.

In **hoofdstuk 2** wordt het risico bepaald op het colorectaal carcinoom bij patiënten die met of zonder antibiotica, conservatief zijn behandeld voor een episode van een acute ongecompliceerde diverticulitis. Dit werd onderzocht in een groep van 645 patiënten die gedurende de follow-up een colonoscopie hebben ondergaan. Onder de patiënten bij wie het colorectaal carcinoom werd geconstateerd, werd geanalyseerd of alarmsymptomen voor het colorectaal carcinoom aanwezig waren. De alarmsymptomen bestonden uit rectaal bloedverlies, onbedoeld gewichtsverlies en/of persisterende buikpijn klachten. Alarmsymptomen waren aanwezig in 205 patiënten. In totaal werden 9 (4.4%) patiënten gediagnosticeerd met het colorectaal carcinoom tegen 1 (0.2%) patiënt in de groep zonder alarmsymptomen ($P=0.0002$). Concluderend, deze studie bevestigt dat het routinematig uitvoeren van een colonoscopie niet is geïndiceerd bij patiënten die conservatief zijn behandeld voor een episode van een acute ongecompliceerde diverticulitis. Alleen bij de aanwezigheid van alarmsymptomen voor het colorectaal carcinoom, is het verrichten van een colonoscopie verplicht.

Een vervolgstudie, gebaseerd op hetzelfde cohort gepresenteerd in hoofdstuk 2, wordt besproken in **hoofdstuk 3**. In deze observationele studie werden de tumor-karakteristieken van patiënten met het colorectaal carcinoom onderzocht, nadat ze initieel werden behandeld voor een episode van acute ongecompliceerde diverticulitis. Zoals vermeld in hoofdstuk 2 werden in totaal 10 patiënten gediagnosticeerd met het colorectaal carcinoom van wie 9 met de aanwezigheid van alarmsymptomen. Eén patiënt werd gediagnosticeerd met stadium I ziekte, 4 patiënten hadden stadium II ziekte en 5 patiënten werden gediagnosticeerd met stadium III ziekte. In 9 van de 10 gevallen werd de maligniteit gevonden in het linker gedeelte van het colon, namelijk het colon sigmoïdeum, vergeleken met 1 tumor in de flexura hepatica. Hoewel het colorectaal carcinoom zeer zeldzaam is na een acute ongecompliceerde diverticulitis, suggereert ook deze studie dat een colonoscopie alleen uitgevoerd hoort te worden indien alarmsymptomen voor het colorectaal carcinoom aanwezig zijn. Indien deze

tumor wordt gevonden, dan is de ziekte vergevorderd met een hoog TNM stadium en slechte prognose.

In **hoofdstuk 4** werd onderzocht wat de lange termijn overleving is van patiënten met een ileus op basis van het colorectaal carcinoom vergeleken met patiënten zonder acute obstructie. Een Ileus op basis van het colorectaal carcinoom werd geconstateerd in 178 patiënten (14.4%). De 5-jaars overleving voor patiënten met een acute obstructie op basis van het colorectaal carcinoom was 32% vergeleken met 60% voor patiënten zonder acute obstructie ($P < 0.01$). Er werd geen statistisch significant verschil gezien in patiënten met synchrone metastases. De 5-jaars overleving in deze subgroep voor patiënten met en zonder een ileus waren respectievelijk 10% en 12% ($P = 0.705$). Concluderend, deze studie bevestigt dat de korte termijn overleving is verlaagd in patiënten met een acute obstructie vergeleken met patiënten zonder acute obstructie. Deze studie laat echter ook zien dat de lange termijn overleving significant is gereduceerd in de patiënten die zich presenteren met een ileus op basis van een colorectale maligniteit.

Het optimale interval van de surveillance colonoscopie na curatieve resectie voor het colorectaal carcinoom werd onderzocht in **hoofdstuk 5**. In dit cohort hebben 1644 van de 2420 (67.9%) patiënten minstens 1 colonoscopie ondergaan na de curatieve resectie. In 1087 patiënten werd een colonoscopie in de eerste 18 maanden verricht na de operatie. Hier werden 34 (3.1%) metachrone colorectale tumoren of naadrecidieven gevonden. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van het colorectaal carcinoom hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een tweede colorectale tumor ten opzichte van patiënten zonder het colorectaal carcinoom. Concluderend, wij adviseren een surveillance colonoscopie programma waarbij de eerste surveillance hoort plaats te vinden één jaar na de curatieve resectie, dit komt overeen met de huidige Nederlandse richtlijnen.

In **hoofdstuk 6** werd de waarde van verhoogd pre- en postoperatief carcino-embryonaal antigeen bepaald, als prognostische factor voor het ontwikkelen van een locoregionaal recidief en voor metastase op afstand bij patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan voor het colorectaal carcinoom. In deze studie werd een totaal van 2093 patiënten met CEA bepalingen geïnccludeerd. Er werd geen significante associatie gevonden tussen een verhoogd preoperatief serum CEA en het ontwikkelen van een locoregionaal recidief (gecorrigeerde HR=1.29 (95% CI 0.91, 1.84; $P = 0.26$)). Een statistisch significante associatie werd wel gevonden tussen een verhoogd preoperatieve CEA en het ontwikkelen van metastase op afstand (gecorrigeerde HR = 1.58 (95% CI 1.25, 2.00; $P < 0.01$)). Bovendien was de vijf jaar ziekte vrije overleving lager in patiënten met een verhoogd preoperatief serum CEA dan bij patiënten met een normaal serum CEA waarde ($P < 0.01$). Uit deze studie werd geconcludeerd dat een verhoogd preoperatieve CEA waarde een onafhankelijke prognostische factor is voor

systemische ziekte na curatieve chirurgie bij patiënten met het colorectaal carcinoom stadium I-III.

In **hoofdstuk 7** werd bepaald wat de impact was van een naadlekkage op het ontwikkelen van een lokaal recidief, metastasering op afstand, de ziekte vrije overleving en totale overleving in 1984 patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan voor het colorectaal carcinoom. De incidentie van een naadlekkage was 7.5%. In totaal ontwikkelden 41 (2.1%) patiënten een lokaal recidief, welke geassocieerd was met een naadlekkage (gecorrigeerde HR=2.25 (95% CI: 1.14–5.29; P=0.03)). Metastase op afstand werd geconstateerd in 291 patiënten (14.8%). Hier werd geen associatie gevonden met een naadlekkage (gecorrigeerde HR=1.30 (95% CI: 0.85–1.97) P=0.23). De vijf-jaars overleving was significant verlaagd in patiënten met een naadlekkage (log-rank test P<0.01). Concluderend, een naadlekkage is geassocieerd met het ontwikkelen op een lokaal recidief, een verlaagde ziekte vrije- en totale overleving. Een associatie tussen een naadlekkage en het ontwikkelen van metastase op afstand werd niet gevonden.

Het gebruik van intra-operatieve fluorescentie angiografie met indocyanine groen in combinatie met nabij infra rood licht werd onderzocht in **hoofdstuk 8**. Hier werd beoordeeld of het objectiveren van de darmperfusie met ICG-NIR, effect heeft op de incidentie naadlekkages of het aantal devierende ileostoma's bij patiënten die een robot geassisteerde laparoscopische resectie ondergaan voor het rectumcarcinoom. In totaal waren 278 patiënten geïncludeerd voor analyse waarvan 168 (60.4%) een resectie hebben ondergaan met het gebruik van intra-operatieve fluorescentie. Er werd geen significant verschil gevonden in het aantal naadlekkages tussen de ICG-NIR groep en de controle groep. (7.1% vs. 4.5%, P=0.38). Er werd een significant verschil gevonden in het aantal ileostoma's, welke minder waren in de fluorescentie groep (32.1% vs. 67.2% P<0.01). Dit was eveneens het geval voor de patiënten in de fluorescentiegroep die neo-adjuvant zijn behandeld met chemoradiatie of 5 x 5 Gy bestraling (P=0.03 en P<0.001). Fluorescentie angiografie met ICG-NIR tijdens een robot geassisteerde laparoscopische low anterior resectie laat geen reductie zien in het aantal naadlekkages, maar wel een significant lager aantal devierende ileostoma's. Concluderend, ICG-NIR is een innovatieve techniek binnen de robot geassisteerde laparoscopische rectumchirurgie en heeft de potentie om een bruikbare tool te worden gedurende de intra-operatieve besluitvorming.

Toekomstperspectieven

Recentelijk heeft er een verschuiving plaatsgevonden in de chirurgische behandeling voor patiënten met recidiverende diverticulitiden en patiënten met een geperforeerde diverticulitis met purulente of fecale peritonitis. Uit de resultaten van de Nederlandse

DIRECT-trial wordt geconcludeerd dat een electieve sigmoidresectie, ondanks het inherente risico op complicaties, leidt tot een betere kwaliteit van leven, vergeleken met patiënten die conservatief worden behandeld voor recidiverende episodes van linkszijdige diverticulitis.

Daarnaast kan uit de eveneens Nederlandse LADIES-trial geconcludeerd worden dat een primaire anastomose gerechtvaardigd is bij patiënten met een geperforeerde diverticulitis in vergelijking met de Hartman procedure. De 1-jaars stoma vrije overleving en morbiditeit na het opheffen van het stoma waren hierin de primaire uitkomstmaten. Deze twee gerandomiseerde gecontroleerde trials hebben een enorme verschuiving teweeg gebracht richting de operatieve ingreep vergeleken met de huidige 'wait and see' en dus meer conservatieve behandeling. Tot voor kort, wanneer voor een chirurgische behandeling werd gekozen, was de overweging om een tijdelijk stoma aan te leggen snel en eenvoudig gemaakt. Dit gold voor zowel patiënten met recidiverende diverticulitis als patiënten met een geperforeerde diverticulitis. Echter, meer onderzoek is nodig als het gaat om de endoscopische follow-up in patiënten na een episode van een ongecompliceerde diverticulitis. De huidige literatuur op dit vlak is voornamelijk gebaseerd op retrospectieve studies of op landelijke case-controlled studies met een gebrek aan adequate controle groepen en colonoscopie (verslagen) van matige kwaliteit. Een grote prospectieve multicenter studie is nodig met patiënten die een colonoscopie ondergaan na een ongecompliceerde acute diverticulitis welke worden vergeleken met een asymptomatische screening populatie met een accurate poweranalyse. Daarnaast dient de colonoscopie van hoge kwaliteit te zijn en volgens strikte criteria vanuit de huidige richtlijnen uitgevoerd te worden met een complete verslaglegging. Een verfijnde benadering tot een aanbeveling van een colonoscopie na een bewezen acute diverticulitis kan alleen op die manier overwogen worden. Een follow-up colonoscopie wordt alleen verricht in een hoog risico populatie. Dit zijn patiënten met een gecompliceerde diverticulitis, verdachte radiologische afwijkingen en/of de aanwezigheid van alarmsymptomen voor het colorectaal carcinoom.

In de laatste decennia is de kennis over het colorectaal carcinoom progressief toegenomen. Door innovatie en modernisatie heeft de chirurgische behandeling voor dit ziektebeeld enorme stappen gemaakt in het optimaliseren van patiëntenzorg. Een zeer bekend voorbeeld hiervan is het voordeel van laparoscopische ingrepen vergeleken met open buikoperaties in patiënten die een electieve operatie ondergaan. Het voortdurend zoeken naar progressie en ontwikkeling van innovatieve tools in diagnostiek en chirurgische behandelingen zijn immer primaire doelen om (ziekte vrije) overleving te verbeteren in patiënten met dikke darm- endeldarm kanker. Robot geassisteerde chirurgie is een ander voorbeeld in de modernisatie als het gaat om chirurgische benadering. Op de lange termijn zouden de voordelen van deze benadering moeten leiden tot kortere ziekenhuis opnames, minder pijn, minder wondinfecties en kortere hersteltijd waardoor patiënten weer zo snel mogelijk terug kunnen naar hun dagelijkse activiteiten. Een interessante tool binnen de robot

geassisteerde chirurgie is het intra-operatief gebruik van nabij infrarood licht gecombineerd met fluorescentie om darmperfusie te objectiveren en te beoordelen. Fluorescentie geleide chirurgie heeft reeds zijn voordelen laten zien in andere oncologische operatieve ingrepen. Verschillende studies hebben laten zien dat het intra operatief gebruik van nabij infrarood licht en fluorescentie (sub)capsulaire colorectale levermetastases kan identificeren die normaliter gemist worden met andere gestandaardiseerde radiologische technieken. Een ander voorbeeld is intra-operatieve tumor-target fluorescentie imaging techniek, deze techniek heeft de potentie om de huidige chirurgische technieken te verbeteren door zeer selectief kwaadaardige cellen aan te kleuren tijdens een buikoperatie. Het carcino embryogeen antigeen (CEA) laat overexpressie zien in de meerderheid van de colorectaal carcinomen (90%) en is hiermee een doelwit bij het afbeelden van de tumor met fluorescerende monoklonale antilichamen van CEA. Uiteindelijk kan dit in potentie invloed uitoefenen op de intra operatieve beslissingen tijdens een resectie bij patiënten met het colorectaal carcinoom.

In de laatste tien jaar hebben vooruitgang in de moleculaire biologie en technieken in genomics een revolutie teweeg gebracht binnen de diagnostiek en behandeling voor kanker. Ook op het gebied van tumormarkers ontstaan verscheidende nieuwe inzichten. Onlangs hebben nieuwe moleculaire studies de mogelijkheid gehad om deze nieuw tumor markers te testen. Aanvullende methoden zijn nodig voor de authenticatie van deze nieuwe tumor markers waarbij ze getest moeten worden in multi centrische gerandomiseerde studies voordat ze daadwerkelijk in de kliniek toegepast kunnen worden in oncologie patiënten. Daarnaast gaat een accuratere diagnose van primaire gastro-intestinale- en lever tumoren behoren tot de mogelijkheden. De applicatie van immunohistochemie in gastro-intestinale- en levertumoren blijven evolueren. Nieuwe tumor specifieke markers komen continu in opkomst waarbij pathologen worden geholpen om steeds nauwkeuriger diagnoses op histologische en immunohistochemische wijze te kunnen bevestigen. De beoordeling van voorspellende en prognostische markers met immunohistochemie in de hedendaagse pathologische diagnostiek is een nieuwe trend en zal de vooruitgang in gepersonaliseerde kankertherapie steeds beter kunnen faciliteren.

Weefselbiopsie blijft de gouden standaard voor het diagnosticeren van een colorectale maligniteit of zelfs een uitzaaiing hiervan. Het voorziet de specialist informatie in tumorclassificatie, een accurate schatting van invasie, mate van differentiatie, genetische informatie, mutatiestatus en het biedt inzicht in de prognose van de patiënt. Dergelijke informatie kan de behandelstrategie helpen begeleiden en personaliseren. Echter, zijn weefsel biopsieën invasief, duur en gaan ze niet altijd zonder complicaties. In sommige gevallen is het weefsel niet toereikend voor biopsie vanwege de anatomische ligging of een onderliggende coagulopathie waardoor het bloedingsrisico te hoog is. Daarnaast geeft weefselbiopsie een snapshot van de tumor op een bepaald

moment en is daarom niet altijd representatief voor de complete genetische samenstelling van een neoplasma, welke een constante evolutie doormaakt. Vloeibare biopsie is de bemonstering van elke biologische vloeistof in een poging om het genetische materiaal van een tumor te verrijken en te analyseren. Perifere bloedafname blijft het meest bestudeerde vloeibare biopsiemateriaal met circulerende tumorcellen en circulerend tumor DNA. Hiermee kan het genetisch landschap van tumoren longitudinaal onderzocht worden. Vloeibare biopsie kan de diagnostiek en behandelstrategieën in oncologie patiënten aanzienlijk beïnvloeden. Met toepassingen in kankerscreening, prognostische stratificatie, therapieselectie en ziektesurveillance vormt vloeibare biopsie een nieuw paradigma op het gebied van oncologische diagnostiek die kan leiden tot verbeterde patiënt uitkomsten en uiteindelijk overleving.

Zoals eerder vermeld, komen patiënten na een curatieve resectie in aanmerking voor een surveillance programma omdat zij een hoger risico lopen op metachrone colorectale tumoren. Er bestaan nieuwe theorieën over de oorzaak en ontwikkeling van metachrone colorectale tumoren. Verschillende oorzaken zijn gesuggereerd, zoals incomplete poliepectomieën of gemiste premaligne laesies gedurende de index colonoscopie. De processen die onderliggend zijn aan de oorzaak hiervan worden nog steeds niet volledig begrepen. Eerdere studies hebben aangetoond dat tumorcellen exfoliëren van de colorectale tumor naar elders in het darmlumen, vooral wanneer de tumor wordt gemanipuleerd tijdens een colonoscopie of een operatieve ingreep. Een recent gepubliceerd principle proof study toonde aan dat primaire tumorcellen op een nieuwe locatie in het darmlumen gezaaid kunnen worden na biopsie van de primaire tumor, dit wordt iatrogene tumortranslocatie genoemd. De moleculaire bevindingen ondersteunen de hypothese dat iatrogene tumortranslocatie plaatsvindt via het werkkanaal van de endoscoop. De potentiële mogelijkheid van iatrogene enting lijkt laag. Deze studie levert echter bewijs en zou bewustwording moeten geven over deze potentieel te voorkomen oorzaak van metachrone colorectale tumoren. Toekomstige studies zijn nodig om de kennis te vergroten om luminale iatrogene tumortranslocaties te voorkomen.

Concluderend, we zijn gearriveerd in het tijdperk van precisiegeneeskunde. Er moet echter een aanzienlijke hoeveelheid vooruitgang worden geboekt voordat de nieuwe implicaties in de zorg voor patiënten met het colorectaal carcinoom algemeen toegepast kunnen worden.

Verhoogde specifieke tumormarkers, een gecompliceerd beloop na curatieve chirurgie en obstructieve colorectale tumoren zijn risicofactoren voor het recidiveren van oncologische ziekte. Mogelijkerwijs kan deze specifieke patiëntengroep baat hebben bij een intensievere surveillance programma. Voornamelijk aanvullende prospectieve, multi gecentreerde onderzoeken horen de eerder genoemde bevindingen te valideren. Bovendien is verdere ontwikkeling van klinisch implementeerbare technologieën nodig, waaronder kosteneffectieve en gevoelige testen, om genetische verandering verder te

kunnen analyseren. Het optimaliseren van patiëntselectie, vooruitgang in kennis in tumorbiologie en mechanismen zullen uiteindelijk een positief effect hebben op kankerdiagnostiek en behandelingsstrategieën in patiënten met het colorectaal carcinoom.